

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年9月9日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/083417 A1(51) 国際特許分類⁷: G01N 27/62, 27/64, H01J 49/04, 49/10

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町四丁目1番8号 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003157

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2005年2月25日 (25.02.2005)

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石内俊一 (ISHIUCHI, Shun-ichi) [JP/JP]; 〒2268503 神奈川県横浜市緑区長津田町4259 東京工業大学資源化学研究所分光化学部門内 Kanagawa (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(74) 代理人: 松永孝義, 外 (MATSUNAGA, Takayoshi et al.); 〒1030027 東京都中央区日本橋3丁目15番2号高愛ビル Tokyo (JP).

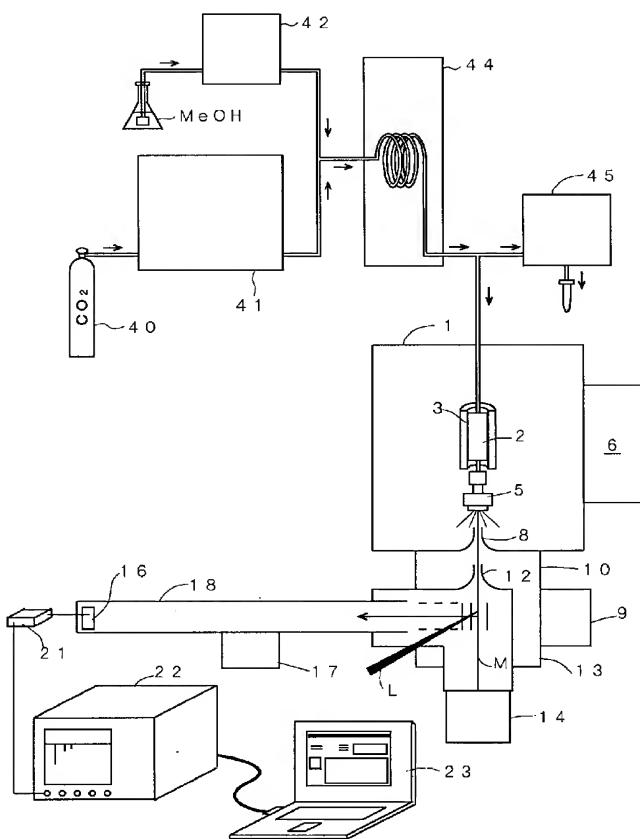
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-053391 2004年2月27日 (27.02.2004) JP

[続葉有]

(54) Title: SUPERCRITICAL FLUID JET METHOD AND SUPERCRITICAL FLUID JET MASS ANALYSIS METHOD AND DEVICE

(54) 発明の名称: 超臨界流体ジェット法及び超臨界流体ジェット質量分析方法と装置



(57) Abstract: A supercritical fluid jet generating device (1) wherein a pulse valve (5) is used to supersonic-jet a mixture of a supercritical fluid and a non-volatile sample or a mixture of a supercritical fluid and a pyrolytic sample and obtain a supersonic jet flow, the supersonic jet flow is introduced via a skimmer (8) into a differential exhaust chamber (10) under a high vacuum of at least 10^{-5} Torr, the jet flow is passed through a skimmer (12) to obtain a molecular beam (M) under a high vacuum of at least 10^{-7} Torr, an intermolecular-collision-free sample molecule in a ground state or the molecule aggregate ion of the sample molecule is obtained from the molecular beam (M) in a laser irradiation chamber (13) by means of a resonance multi-photon ionizing method by a wavelength variable laser (L), and the ion is mass-analyzed. Thus, ground-state data on a non-volatile or pyrolytic molecule or the molecule aggregate of that molecule and a thermally-unstable molecule or the molecule aggregate of that molecule or the like is obtained.

(57) 要約: 超臨界流体ジェット発生装置1において、パルスバルブ5を用いて超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射させて超音速ジェット流を得て、該超音速ジェット流をスキマー8を介して 10^{-5} トル以上の高真空中にある差動排気室10に導入し、さらに前記超音速ジェット流をスキマー12を介して 10^{-7} トル以上の高真空中において分子線Mを得て、レーザー照射室13内で波長可変レーザーLによる共鳴多光子イオン化法により前記分子線Mから分子間衝突のない試料分子の基底状態の試料分子又は該試料分子の分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析する。こうして不揮発性又は熱分解性の分子又は該分子

WO 2005/083417 A1

[続葉有]



(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書
— 補正書・説明書

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

超臨界流体ジェット法及び超臨界流体ジェット質量分析方法と装置
技術分野

[0001] 本発明は、超臨界流体に溶解した不揮発性の混合物又は超臨界流体に溶解した熱分解性試料の混合物を、超音速ジェット法を用いて極低温・孤立状態の気相状態として真空中で分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体を得る方法及び、前記超音速ジェット流中の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体を共鳴多光子レーザーイオン化法により選択的にイオン化して分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の質量分析する分析技術に関するものである。

背景技術

[0002] 質量分析は環境汚染物質の微量分析やタンパク質等の生体分子又は分子会合体の構造決定などの分野で不可欠の技術となっている。質量分析技術は、1)試料の真空中への導入(インターフェイス)及び気化・イオン化、2)高分解能化、3)高感度化の3つの課題があり、それぞれの課題について様々な手法が提案されている。

[0003] 質量分析技術の汎用性を高めるためには、前記1)の新技術開発が不可欠である。気体試料、揮発性試料又は加熱により容易に気化可能な試料は、気化後、真空中に導入してレーザーや電子銃などを用いてイオン化すればよいが、不揮発性試料や熱分解性試料に対しては、いかに試料を分解させずに気化し、イオン化するかが大きな課題となっている。現在のところ不揮発性試料や熱分解性試料の気化方法として主に次の2つの方法が実用化されている。

[0004] 1つはレーザーを用いて瞬間的に加熱・気化させる方法(レーザー蒸発法)である。この方法は、元来金属の気体を得るために開発された方法である。レーザーを試料に集光すると、試料は瞬間的に数千°Cに加熱され、試料が気化する。しかし、有機分子に同様のレーザー法を適用すると、多光子吸収により分子の解離が起こり、多量のフラグメントが生成し、質量スペクトルの解析が困難となる。

これを解決するために目的試料をマトリックス担体に埋め込み、マトリックス担体だ

けが吸収する波長のレーザー光を用いることにより、目的試料の解離を防ぐことができる。これをマトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)法という。

[0005] もう1つの方法は試料溶液を作成し、そこから溶媒を取り去ることにより気化する方法である。電解質試料の場合は、その溶液からエレクトロスプレーを用いてイオンを取り出し、オリフィスを通じて真空中に導入する方法(エレクトロスプレーイオン化(ESI)法)が用いられる。

[0006] また、試料溶液を、ヒーターで加熱されたキャピラリーに導入して気化し、真空中に噴射するサーモスプレー(TS)法などもある。

[0007] これらの方は、いかに溶媒を取り除くかが技術開発の鍵になっているが、より除去しやすい溶媒として超臨界流体(液化ガス)を用いる方法がある(超臨界質量分析(SCF-Mass))。この方法を用いて試料の超臨界流体溶液を極細のキャピラリーを通じて真空中に導入すると、直ちに溶液溶媒と試料は気化する。

[0008] また、炭酸ガスなどの超臨界流体(液化ガス)を用いて分子の質量分析をする方法については、非特許文献1などに記載されている。

[0009] 次に前記気化された試料のイオン化法として知られているMALDI法又はESI法は試料の気化とイオン化を同時に行っている。ガス(液体)クロマトグラフィーと接続して用いられている一般的な質量分析器、TS法又はSCF-Mass法などでは、気体試料を何らかの方法でイオン化する必要がある。

[0010] 最も一般的に用いられているのは放電や電子銃を用いた電子衝撃イオン化法である。この方法は装置的に安価で保守も簡単である反面、イオン化の際に分子に与える過剰エネルギーが非常に大きいために、試料分子の解離(分解)を抑えることが難しい。そのために、質量スペクトルには多量のフラグメントのピークが現れ、非常に煩雑な解析が必要となる。

[0011] これに対してレーザーイオン化法では、レーザーの波長を選択することでイオン化に際して過剰エネルギーを容易に抑えることができ、その結果、試料分子の解離を抑えることができる。そのため、この方法はソフトイオン化法と呼ばれることがある。

[0012] ところで、質量分析法は文字通り試料の分子量を測定する方法であるが、当然のことながら試料分子又は分子会合体の異性体を選別することはできないし、さらに分子

量データだけでは試料分子又は分子会合体の分子構造の詳細な情報を得ることは不可能である。しかし、気化した試料分子又は分子会合体をレーザーによりイオン化するレーザーイオン化法を用いれば、気化試料に様々なレーザー分光法を適用することができ、試料分子又は分子会合体の分子構造に関する非常に詳細な情報が得られ、また電子遷移エネルギーの違いを利用して試料分子又は分子会合体の異性体を分離して観測することもできる。

[0013] ただし、試料分子又は分子会合体が様々な振動状態に熱分布していると、始状態の異なる様々な遷移が同時に観測されるために非常に複雑なスペクトルとなり、解析が困難になるばかりか、分子選択性が劣ることになる。この問題を解決するためには、試料分子を冷却して分子を最低エネルギー状態(基底状態)にしてやればよい。これを可能にするのが超音速ジェット法である。試料ガスと希ガスなどのキャリアーガスの混合ガスをオリフィスを通じて真空中に断熱膨張させると、気化した試料分子を含む超音速ジェットが発生する。

[0014] 従来ヘリウムガスなどのキャリアーガスと混合ガスを形成し得る「揮発性の物質(揮発性は試料固有の蒸気圧で決まる)」とを混合して得られた混合ガスをオリフィスから真空中にジェット噴射して、分子間衝突のない極低温状態(分子の基底状態)の気化した試料分子を含み得ることで試料分子の内部のエネルギー状態を認識することができることは本発明者らの下記非特許文献2記載の研究を含めて知られている。

[0015] また、特開2003-329556号公報(特許文献1)には、広範囲の種類の分子、特に、高温加熱により分解する分子あるいは高温で加熱しても昇華しない中性分子のビームを発生させることができ、かつ生成された中性分子ビームに含まれる分子およびクラスターをイオン化し、質量分析や分光測定などを行うことができる分子ビーム発生方法と装置が開示されている。

非特許文献1:T. Sakamoto, A. Yamamoto, M. Owari and Y. Nihei "Development of a Supercritical Fliid Extractor Coupled with a Time-of-Flight Mass Spectrometer for Online Detection of Extracts" Analytical Sci. 19, 853(2003).

非特許文献2:S. Ishiuchi, K. Daigoku, K. Hashimoto and M. Fujii "Four-color hoke burning spectra of phenol/ammonia 1:3 and 1:4 clusters" J. Chem. Phys. 120, 3215

(2003).

特許文献1:特開2003-329556号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0016] 上記した超音速ジェット法により、分子の最低エネルギー状態(基底状態)にした試料はヘリウムガスなどのキャリアーガスと混合ガスを形成し得る容易に気化し得る「揮発性の物質」でしか得られなく、不揮発性又は熱分解性の高分子などの物質は加熱しない限り、気化させることができず、分子間衝突のない極低温の孤立状態の試料分子又は分子会合体は得られなかった。

[0017] また、前記SCF-MASS法では、電解質・非電解質分子を問わず、または不揮発性又は熱分解性の試料及び熱的に不安定な試料などは炭酸ガスなどの超臨界流体(液化ガス)を用いて「高温に」加熱しなくとも、質量分析ができる。しかし、従来のSCF-MASS法では、熱的に励起した状態の試料分子又は分子会合体の情報しか得られず、また試料の質量分析には質量のみ測定できれば良いので、分子又は分子会合体の基底状態の試料を得る必要がなかった。

[0018] 特許文献1(特開2003-329556号公報)記載の発明は、後で詳細に説明するよう溶液試料を噴霧的導入手段により、小開口部を介して噴霧室に送出し、送出された試料の霧状溶液に、ガスを衝突させることによって、あるいは霧状溶液を加熱することによって、溶媒分子を剥ぎ取った溶質分子を生成し、次いで、その溶質分子を小開口部を介して低気圧側空間に送り出すことからなる小開口部から試料を低気圧側空間に噴霧させて試料分子のビームを発生させる方法である。

[0019] 特開2003-329556号公報記載の発明は、図6に示す不揮発性試料の気化を第1送出手段54で行い、ジェット冷却を第2送出手段54で行っている。この方法のように不揮発性試料の気化とジェット冷却を二段階で行うと、ジェット冷却の前に冷えて固体となってしまう可能性がある。またそれを防ぐために、第2送出手段54の流速を高めて、不揮発性試料が冷えて固体として析出する前に真空装置56に導入する連続導入方式(パルスバルブではなくピンホールにより連続的に真空中に導入する方法)を採用するためには、よほど大排気速度のポンプを用いない限り高真圧度を保

つことができず、その結果として通常の真空装置では十分なジェット冷却効果が得られない。

[0020] そこで、本発明の課題は、超臨界流体を用いて、不揮発性又は熱分解性の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体及び熱的に不安定な試料分子又は該試料分子を含む分子会合体などの基底状態の試料分子が得られる分析方法と装置を確立することである。

[0021] また、本発明の課題は、超臨界流体を用いて不揮発性又は熱分解性の分子又は該分子を含む分子会合体及び熱的に不安定な分子又は分子会合体などをイオン化した試料を得て、当該イオン化した分子又は分子会合体の内部エネルギー状態又は該分子又は分子会合体構造の詳細情報を得る方法と装置を確立することである。
課題を解決するための手段

[0022] 本発明の上記課題は次の解決手段で解決される。

請求項1記載の発明は、超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空容器内にジェット噴射し、分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させる方法である。

上記試料は、電解質・非電解質物質を問わず、不揮発性又は熱分解性の試料又は熱的に不安定な試料などである。

なお、試料分子の分子会合体は試料分子をジェット噴射した際に生成される。

[0023] この超臨界流体ジェットは以下に説明する、不揮発性の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料分子は分子会合体の基底状態をレーザーイオン化法による質量分析する方法に適用できるだけでなく、不揮発性・熱分解性試料を非破壊的に気化する方法として、該不揮発性・熱分解性分子の分子線エピタキシャル法による構造多層膜の製作、固体表面のスパッタリングによる平坦化(フレキシブルな分子を衝突させることにより、原子を衝突させた場合より平坦な表面が得られる)などに利用可能である。

[0024] 請求項2記載の発明は、超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空下において分子間衝突のない

基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させて分子線を得て、該分子線をレーザーイオン化法により分子間衝突のない分子の基底状態の前記試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法である。

[0025] 請求項3記載の発明は、超臨界流体ジェット発生装置において、パルスバルブを用いて超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射させて超音速ジェット流を得て、該超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-5} トル以上の高真空中にある差動排気室に導入し、さらに前記超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-7} トル以上の高真空中に通じることで分子線を得て、波長可変レーザーによる共鳴多光子イオン化法により前記分子線から分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする請求項2記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法である。

[0026] 請求項4記載の発明は、前記超臨界流体と前記試料の混合物に25容量%以下の水、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル又はジエチルエーテルからなるモディファイア一群の少なくともいずれかを添加することを特徴とする請求項3記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法である。

[0027] 請求項5記載の発明は、超臨界流体と不揮発性の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射する超臨界流体ジェット発生装置と、該ジェット発生装置から噴射する超音速ジェット流から分子線を得てイオン化するレーザー照射室と、該レーザー照射室から得られたイオンを質量分析する質量分析器とを設けた超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置である。

[0028] 請求項6記載の発明は、前記超臨界流体ジェット発生装置には超音速ジェット流を発生するパルスバルブを配置し、前記ジェット発生装置とレーザー照射室との間に差動排気室を設け、前記ジェット発生装置と前記差動排気室の間及び前記差動排気室と前記レーザー照射室と間の前記超音速ジェット流の各通過部にはそれぞれスキ

マーを設けた請求項5記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置である。

[0029] 本発明で使用する超臨界流体は二酸化炭素、酸化二窒素(亜酸化窒素)、フッ化炭化水素などである。

[0030] 本発明で、試料の溶解用の流体(以降、キャリアと称する)として「ヘリウムガス」でなく炭酸ガスなどの「超臨界流体」を用いる理由は次の通りである。

ヘリウムの場合はガスであるので、試料を「溶かし出す」という機能はなく、試料固有の蒸気圧に従って試料は気化してヘリウムとの混合ガスになる。ヘリウムガスなどの通常のガスをキャリアとして用いる場合はキャリアの種類に関係なく、試料の「溶け出る」量はそれぞれの試料分子固有の飽和蒸気圧だけで決まる。従って、ナフトルなどの不揮発性の試料分子又は分子会合体はヘリウム中においても加熱しない限り気化しない。

[0031] すなわち、ガスキャリアと混合ガスを形成し得る「容易に気化しうる試料」であれば、ジェット冷却法により最低エネルギー状態の当該試料分子又は分子会合体を得ることができる。しかし、ガスキャリアでは不揮発性物質を加熱しなければ気化させることができない。試料が熱分解性物質であると、加熱すれば解離(分解)してしまうので、このような試料にはガスキャリアを用いるジェット冷却法を適用することができない。

[0032] 一方、炭酸ガスなどの超臨界流体は液体としての性質をもっており、試料分子又は分子会合体を「溶かし出す」溶媒としての能力があり、この点がヘリウムのような単なるガスと異なる。超臨界流体の場合は流体の種類や圧力によって「溶け出る」量は変わり、また、微量の前記添加物(モディファイナー)を加えることによっても変化する。このような性質はヘリウムなどのガスではありえない。

[0033] 本発明の大きな特徴の一つは、超臨界流体の液体-気体の2面性を利用していることであり、超臨界流体の試料を溶かし出すための溶媒としての液体の性質と真空中にジェット噴射する際のキャリアーガスとして気体の性質を用いていることである。

[0034] 本発明により、はじめて電解質、非電解質分子を問わず、不揮発性、熱分解性及び熱的に不安定な試料を高温に加熱せずに気化させて真空中にジェット冷却されたガスとして取り出すことができるようになった。

[0035] 超臨界流体は100気圧を超える高圧流体であるため、これを高真空度の容器内に

ジェット噴射するためには装置の工夫が必要である。十分なジェット冷却効果を得るためにには真空容器内をジェット噴射時でも 10^{-4} Torr以下の真圧度に保つ必要がある。コストを度外視すれば、ピンホールを用いて連続的にガスを噴出させ、流入するガスを巨大なポンプで高速排気する方法もあるが、パルスバルブを用いて断続的にガスを噴射した方が低排気速度のポンプでも十分な高真圧度を得ることができ、また、ガスの消費量も軽減できるため、コスト的に有利である。

[0036] ここで、前記「冷却」は通常の意味での冷却、つまり温度が低い状態という意味ではないので注意を要する。そもそも温度とは熱平衡状態、つまりボルツマン分布に従う状態に対して適用される概念であり、真空中にジェット噴射しているガスは熱平衡状態ではないため、通常の意味での温度という概念は当てはまらない。上記「冷却」には2通りの意味があり、それぞれでメカニズムが次のように異なる。

[0037] 一つは、並進速度がそろうということである。これがなぜ「冷却」なのかというと、複数の分子の並進速度がそろうと相対速度がゼロとなるので、ボルツマン温度としてはゼロになるからである。このような過程は高圧から低圧(真圧又はそれに近い圧力が好み)に一気にガスを噴射することに伴って起こる現象であり、並進速度のそろう程度は前記高圧と低圧の圧力差が大きいほど良く、そのためにはガスを噴射する際のオリフィス径は小さい方がよい。

[0038] もう一つの「冷却」は分子内部エネルギー(振動・回転エネルギー)の冷却である。分子内部状態の冷却は、試料分子がオリフィスを通過する際にキャリアー分子との非弾性衝突により、分子内部エネルギーがキャリアー分子の並進速度に転換される過程で起こる。従って、大きい圧力差を作るという意味ではオリフィス径は小さい方がよいが、分子の平均自由行程より小さい径のオリフィスを用いると、オリフィスを通過する際に充分な分子間衝突が起こらないため、試料分子の内部状態は冷却されない。このようなガス流を漏れジェットと呼ぶ。従来のSCF-Mass法のように極細キャピラリーを用いた超臨界流体の真圧導入法では、キャピラリー出口付近に向かって減圧勾配が生じており、また開口径も非常に小さいため、典型的な漏れジェットとなる。この「冷却」過程は前記衝突が重要で、十分な衝突が起こるためにには、オリフィスは少なくとも試料分子の平均自由行程より大きい径である必要がある。従って、内部エネルギー

の冷却に対してはオリフィス径は大きい方がよいということになる。

[0039] 以上の2つの「冷却」過程の最適条件はジェット噴射ノズルのオリフィス径という観点からすると相反することになり、これら最適条件を両立させるためには、前記オリフィス径を大きくして十分な内部エネルギー冷却効果を確保しつつ、且つ試料分子又は分子会合体のジェット噴射前後の雰囲気の圧力差が大きくなるようにするためにジェット噴射する容器内を大排気速度の真空ポンプを用いて高い真空度に保つ必要がある。

ここで、「内部エネルギー」とは各気体分子の振動・回転エネルギーのことを指す。一般に熱力学でいう内部エネルギーはこれらの気体分子の運動エネルギーも含めたものを指すので注意を要する。

[0040] また、上記したことから「ジェット冷却」とは、様々なエネルギー状態を並進運動エネルギーに転換し、内部エネルギー状態を単色化(光のエネルギーは波長つまり「色」で決まるので、光だけでなく一般的にエネルギー状態をそろえることを「単色化」という)する過程ということになる。

[0041] また、ジェット噴射室内は $10^{-4} \sim 10^{-5}$ Torr程度の真空度であるが、質量分析器内は 10^{-7} Torr程度の高真空度が要求されるため、両者の接続には工夫をする。さらにジェット噴射室で得られた超音速ジェット流をジェット冷却効果を保ったまま質量分析器内に導入する点にも工夫が必要である。そこで、本発明ではジェット発生装置と質量分析器の間に差動排気室を設け、ジェット発生装置と差動排気室の間のガス流路にスキマーを設け、更に差動排気室と質量分析器の間のガス流路にもスキマーを設けた。

[0042] スキマーは通常のピンホールとは異なり、当該スキマーの先端が鋭利なエッジ状の断面を有する開口部を備えているので、該開口部を通過する際の超音速分子線の散乱を極力防止することでジェット冷却状態のガスは熱的励起が起こりにくい。

[0043] ガスがピンホールを通過する際にピンホールのエッジ付近でのガス分子の散乱によって熱的に励起されるが、通常の質量分析では熱的な励起の有無は問題ないが、本発明の目的とする試料分子又は分子会合体の内部構造を知るためには、試料分子又は分子会合体を熱的励起されていない基底状態に保つことが必要である。

スキマーを使用した。

[0044] なお、スキマーの開口径はどのくらいの「太さ」の分子線を必要とするかということで決まり、本発明においては、分子線にレンズで集光したレーザー(焦点径は数 μ m)を照射するため、原理的にはレーザーの集光径程度の「太さ」の分子線を用いればよいが、開口径の小さいスキマーの製作が困難であることと、レーザー光を細い分子線に集光するのが難しいため、本発明では開口径が2mm程度のスキマーを使用した。

[0045] なお、ジェット冷却装置、差動排気室及び質量分析器はそれぞれ独立した分子ターボポンプで気圧調整が行われるので、前記した互いに大きな気圧差があつても、それぞれ所定の気圧に維持できる。

[0046] また、超臨界流体に微量の添加物(モディファイナー)を加えると超臨界抽出能力が向上することが知られており、0～25容量%のモディファイナーを添加しても良い。

[0047] モディファイナーの添加割合は送液ポンプの性能もあるので、加える量の下限値は指定できないが、上限値は25容量%までである。例えば全圧100気圧の場合、超臨界炭酸ガスに25容量%のモディファイナーを添加すると炭酸ガス分としては75気圧になり、これは炭酸ガスの臨界圧力(この圧力よりも高いと超臨界流体と見なせるおよその目安)72.9気圧に近く、流体としての性質が低下するためである。また、モディファイナーを多量に添加すると、試料分子又は分子会合体にモディファイナー分子が多量に付着したクラスターが生成してしまうため、質量分析の際に障害となる。

発明の効果

[0048] 本発明によれば、次のような効果がある。

1. 低温で不揮発性、熱分解性の分子又は分子会合体の気相孤立状態を生成することができ、これまで不可能であった生体分子などの熱分解性試料や高分子量の機能性分子の超音速分子線レーザー分光研究を可能にする。
2. 基礎科学研究への貢献のみならず、近年のナノテクノロジー研究で創製された様々な機能性分子の評価・測定技術の確立、分子会合体の構造や電子構造の研究に威力を発揮する。
3. 生体における分子認識メカニズムの解明に適用できる。

特に神経伝達物質に着目し、超臨界流体ジェット法により神経伝達物質とレセプターの会合体を分子線中に生成し、様々なレーザー分光法を用いて分子認識メカニズムに対して分子論的にアプローチすることができる。

4. 従来のSCF-Mass法の漏れジェットを超音速ジェットにすることにより、共鳴多光子レーザーイオン化法を適用可能にした。

発明を実施するための最良の形態

[0049] 本発明の実施例を図面と共に説明する。

図1に本発明の質量分析のための実験装置の全体図を示す。実験方法は次のようにして行った。

ボンベ40内的一般炭酸ガス((株)巴商会製:95容量%濃度の炭酸ガス)を液化炭酸送液ポンプ41(日本分光(株)製:SCF-Get)で加圧・液化し、定流量モードで送液した(5ml/min)。モディファイアーとしてメタノール(和光純薬(株)製:純度99.8%)を用い、HPLC送液ポンプ42(日本分光(株)製:PU-2080)で0.2ml/minの流速で定流量モード送液し、液化炭酸ガスと混合(およそ4容量%)する。

[0050] 得られた混合物を予熱用オーブン44(日本分光(株)製:SCF-LRO)にて50°Cに加熱し、超臨界状態とした。モディファイアー添加超臨界炭酸ガスを自動調圧バルブ45(日本分光(株)製:SCF-Bpg)に導入し、100気圧に保った。

[0051] 自動調圧バルブ45の手前で分岐した定圧のモディファイアー添加超臨界炭酸ガスを真空装置(超臨界流体ジェット発生装置)1内に設置したサンプルホルダー2に導入した。サンプルホルダー2をヒーター3で50°Cに加熱し、1-ナフトール(東京化成工業(株)純度98%を真空昇華精製)を抽出した。サンプルホルダー2の直下に設置した電磁パルスバルブ5(テルアヴィヴ大学装置製作室製:EL-7-3-2000)で繰り返し20Hzで超臨界流体ジェット発生装置(ジェット噴射室)1内に噴射した。

[0052] 検証実験の試料として用いた1-ナフトールの融点は288°Cであり、通常100°C後に加熱しないと充分な濃度の試料ガスを得ることができない。そこで、前述のように50°C、100気圧で約4容量%のメタノールを添加した超臨界二酸化炭素に溶かし、これをパルスバルブ5を通じて真空中にジェット噴射したものである。

[0053] 超臨界流体ジェット発生装置1を排気速度1600リットル/sのターボ分子ポンプ6(

ファイファー社(ドイツ)製:TMH-1601P)で排気した。ジェット噴射時の真圧度は 9×10^{-5} Torrであった。発生した超音速ジェット流を開口径2mmのスキマー8(ビームダイナミクス社製:Model-2)で分子線Mに切り出した。得られた分子線Mは排気速度480リットル/sのターボ分子ポンプ9(エドワーズ社(イギリス)製:STP-451)を設置した差動排気室10を通過後、上記と同じ型式のスキマー12を介してレーザー照射室13に導入した。レーザー照射室13はターボ分子ポンプ14(ターボ分子ポンプ9と同じ型式)で排気したが、ジェット噴射時のレーザー照射室13の真圧度は 1×10^{-6} Torrであった。

[0054] レーザー照射室13において分子線Mは図2に示すイオンレンズ系のリペラー電極31とエクストラクター電極32のちょうど中間を通過する。ここに波長可変紫外レーザーLを集光し、イオン化した。発生した正イオンを3枚の電極(リペラー:3. 54kV, エクストラクター:1. 14kV, アインツェルレンズ初段:0V)で分子線に対して直角方向に引き出した。アインツェルレンズ33(初段・後段:0V, 中段:1. 54kV)及び偏向電極34で軌道補正し、ターボ分子ポンプ17(ターボ分子ポンプ9と同じ型式)で排気した1. 8mのライト・チューブ18(真圧度: 5×10^{-7} Torr)を経てDaly型イオン検出器16上に収束させて、イオンを検出した。

[0055] Daly型イオン検出器16の詳細構成を図3に示すが、負高電圧(-10kV)を印加したアルミニウム製の標的35とシンチレーター36(応用光研(株)製:NE102A)及び光電子増倍管37(浜松フォトニクス(株)製:R1450)により構成されている。正イオンはアルミニウム製標的35に引き込まれて衝突する。すると、アルミニウム表面から2次電子が放出され、さらにこれがシンチレーター36で光信号に変換されて光電子増倍管37で検出される。光電子増倍管37からの電流出力は $1\text{k}\Omega$ の抵抗で電圧信号に変換され、前置増幅器21((株)エヌエフ回路設計ブロック製:BX-31A)で10倍に増幅され、デジタルオシロスコープ22(岩通計測(株)製:DS-4374)で記録した。さらにデジタルオシロスコープ22からパソコン用コンピューター23にデーター転送し、パソコン23上で質量スペクトル及びREMPI(共鳴多光子イオン化)スペクトルを測定した。

[0056] なお、波長可変紫外レーザーはYAGレーザー(スペクトラフィジクス(株)製:INDI

–40)励起の波長可変色素レーザー(ジラー社(ドイツ)製:Cobra–Stretch)を自動位相整合角追尾装置(インラッド社(アメリカ)製:AUTO TRACKER III)内の非線形光学結晶(インラッド社(アメリカ)製:KDP)にて2倍波に変換して得られた。レーザー装置は電磁パルスバルブに同期して20Hzの繰り返しでパルス幅数ナノ秒のパルスレーザーを発生する。NDフィルターを用いてレーザー強度を数 $\mu\text{J}/\text{pulse}$ に落とし、焦点距離220mmの合成石英製レンズでレーザー照射室13内に集光した。

[0057] 図4に得られた質量スペクトルを示す。1–ナフトールの他、わずかではあるが1–ナフトールに少数の二酸化炭素が付着したクラスターが観測された。この結果は、超臨界二酸化炭素が1–ナフトールに多量に付着して液滴を形成することがない、つまり超臨界二酸化炭素が質量スペクトル測定の妨げにはならないことを示している。

[0058] また図5に1–ナフトールのピークをモニターしながら、イオン化レーザーの波長を掃引して得られたREMPIスペクトルの結果を示す。

掃引したイオン化レーザーの波長領域では1–ナフトールは2光子を同時に吸収することでイオン化する。この時、1光子目が1–ナフトールの内部量子状態に共鳴すると、共鳴効果により2光子吸収確率が急激に高くなり、イオン量のピークが観測される(共鳴多光子イオン化スペクトル)。十分にジェット冷却された分子の共鳴多光子イオン化スペクトルのピークはシャープな形状を示すことが知られており、本実施例の超臨界流体ジェット法が十分なジェット冷却効果を有することを示している。図5に見られように本実施例のシャープなピークは、1–ナフトールの第一電子励起状態のゼロ振動準位(最も低エネルギー側(図5の左側)のピーク)及び振動励起準位(図5の右側の複数のピーク)である。

[0059] なお、本発明と特開2003–329556号公報(特許文献1)記載の発明とを比較すると以下のようなことがいえる。

[0060] 特許文献1記載の発明(図6参照)では次のような問題点がある。

すなわち、通常の溶媒は分子間力が強いため(従って常温では液体をなしている)、噴霧室51で噴霧し、かつ窒素やアルゴンガスとの衝突だけで不揮発性分子(加熱しても気化しない試料)を溶かした溶媒分子をはぎ取るのは難しい。図6に示すように、特許文献1記載の発明では、試料溶液52から微粒子状の試料53を第1送出手段

54から1気圧程度のヘリウムガスが流れる噴霧室51内に送出する微粒子状の試料53は濃度型開溶液微粒子或いは溶液超微粒子の状態であるとしているが、理想的に、ここで試料を溶かした溶媒分子をはぎ取ることができて、試料分子が1分子ごとに互いに遊離したバラバラの状態(気体状態)にできたとしても、この1気圧程度の噴霧室51内から第2送出手段55を用いて超音速ジェット噴流として真空装置56に前記1分子ごとに互いに遊離した試料分子を導入すると(この過程でジェット冷却が生じる)、ジェット噴射の際の試料分子(溶質分子)、溶媒分子、脱溶媒分子(前記窒素やアルゴンガス)との三体衝突により、試料分子(溶質分子)に溶媒分子が多量に付着したクラスター(前記窒素やアルゴンガスに衝突する前の液滴状態)が生成してしまう。このような多量体クラスターは質量分析装置57での質量スペクトル解析を煩雑化するだけでなく、イオン化レーザーの波長を掃引することによる分光学的な測定も困難にする。

従って、特許文献1の実施例では、質量分析装置57の結果を試料分子の飛行時間と信号強度の関係を示すデータしか得られていない。

[0061] これに対して本発明の実施例では図4に得られた質量スペクトルを示すように、試料分子(1-ナフトール)の他に、わずかではあるが1-ナフトールに少數の二酸化炭素が付着したクラスターが観測されただけであり、また図5に示す共鳴多光子イオン化スペクトルでは、十分にジェット冷却された分子であることを示すシャープなピーク形状を示している。

[0062] また、特許文献1のジェットと本発明の超臨界流体ジェットとの相違点は、次の通りである。

すなわち、特許文献1の方法では不揮発性試料の気化とジェット冷却を別々に行っている(前者:第1送出手段54、後者:第2送出手段55)のに対して、本発明の超臨界流体ジェット法では不揮発性試料の超臨界流体抽出液の一度のジェット噴射により上記の二過程を同時に行うことができる、ということが大きく異なる点である。

[0063] 特許文献1の方法のように不揮発性試料の気化とジェット冷却を二段階で行うと、ジェット冷却の前に冷えて固体となってしまう可能性がある。またそれを防ぐために、第2送出手段55の流速を高めて(冷えて析出する前に真空装置56に導入する)連続

導入方式(パルスバルブではなくピンホールにより連続的に真空中に導入する方法)を採用すると、よほど大排気速度のポンプを用いない限り高真空度を保つことができず、その結果として十分なジェット冷却効果が得られない。このような問題を解決するには、気化とジェット冷却を同時に行う超臨界流体ジェット法が有効である。

産業上の利用可能性

[0064] 本発明により、これまで不可能であった生体分子などの熱分解性試料や高分子量の機能性分子の超音速分子線レーザー分光研究を可能にし、生体における分子認識メカニズムなどの基礎科学研究への貢献のみならず、近年のナノテクノロジー研究で創製された様々な機能性分子の評価・測定技術に適用できるだけでなく、不揮発性・熱分解性試料を非破壊的に気化する方法として、該不揮発性・熱分解性分子の分子線エピタキシャル法による構造多層膜の製作、固体表面のスパッタリングによる平坦化などの技術開発に利用可能である。

図面の簡単な説明

[0065] [図1]本発明の実施例の質量分析のための実験装置の全体図である。

[図2]図1のイオンレンズ系の構成図である。

[図3]図1のイオン検出器の構成図である。

[図4]本発明の実施例で得られた1-ナフトールの質量スペクトルである。

[図5]本発明の実施例で得られた1-ナフトールのREMPIスペクトルである。

[図6]従来技術の熱分解性または不揮発性の分子ビーム発生装置の構成図である。

符号の説明

[0066]

1	真空装置(超臨界流体ジェット発生装置)		
2	サンプルホルダー	3	ヒーター
5	パルスバルブ		
6, 9, 14, 17	ターボ分子ポンプ		
8, 12	スキマー		
10	差動排気室	13	レーザー照射室
16	Daly型イオン検出器	18	ライト・チューブ
21	前置増幅器	22	デジタルオシロスコープ

23 パーソナルコンピューター
31 リペラー電極 32 エクストラクター電極
33 アインツェルレンズ 34 偏向電極
35 アルミニウム製標的 36 シンチレーター
37 光電子増倍管 40 ボンベ

請求の範囲

[1] 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空容器内にジェット噴射し、分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させる方法。

[2] 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空下において分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させて分子線を得て、該分子線をレーザーイオン化法により分子間衝突のない分子の基底状態の前記試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

[3] 超臨界流体ジェット発生装置において、パルスバルブを用いて超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射させて超音速ジェット流を得て、該超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-5} トル以上の高真空下にある差動排気室に導入し、さらに前記超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-7} トル以上の高真空中に通じることで分子線を得て、波長可変レーザーによる共鳴多光子イオン化法により前記分子線から分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする請求項2記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

。

[4] 前記超臨界流体と前記試料の混合物に25容量%以下の水、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル又はジエチルエーテルからなるモディファイア一群の少なくともいずれかを添加することを特徴とする請求項3記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

[5] 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射する超臨界流体ジェット発生装置と、該ジェット発生装置から噴射する超音速ジェット流から分子線を得てイオン化するレーザー照射室と、該レーザー照射室から得られたイオンを質量分析する質量分析器とを設けたことを特徴とす

る超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置。

[6] 前記超臨界流体ジェット発生装置には超音速ジェット流を発生するパルスバルブを配置し、前記ジェット発生装置とレーザー照射室との間に差動排気室を設け、前記ジェット発生装置と前記差動排気室の間及び前記差動排気室と前記レーザー照射室と間の前記超音速ジェット流の各通過部にはそれぞれスキマーを設けたことを特徴とする請求項5記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置。

Statement

条約 19 条に基づく説明書

請求の範囲

[1] 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空容器内にジェット噴射し、分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させる方法。

[2] 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を 10^{-7} トル以上の高真空下において分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体の超音速ジェット流を発生させて分子線を得て、該分子線をレーザーイオン化法により分子間衝突のない分子の基底状態の前記試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

[3] 超臨界流体ジェット発生装置において、パルスバルブを用いて超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射させて超音速ジェット流を得て、該超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-6} トル以上の高真空下にある差動排気室に導入し、さらに前記超音速ジェット流をスキマーを介して 10^{-7} トル以上の高真空中に通じることで分子線を得て、波長可変レーザーによる共鳴多光子イオン化法により前記分子線から分子間衝突のない分子の基底状態の試料分子又は該試料分子を含む分子会合体のイオンを得て、該イオンを質量分析することを特徴とする請求項 2 記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

[4] 前記超臨界流体と前記試料の混合物に 25 容量 % 以下の水、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル又はジエチルエーテルからなるモディファイア一群の少なくともいずれかを添加することを特徴とする請求項 3 記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析法。

[5] (補正後) 超臨界流体と不揮発性の試料の混合物又は超臨界流体と熱分解性の試料の混合物を超音速ジェット噴射する超臨界流体ジェット発生装置と、該ジェット発生装置から噴射する超音速ジェット流から分子線を得てイオン化するレーザー照

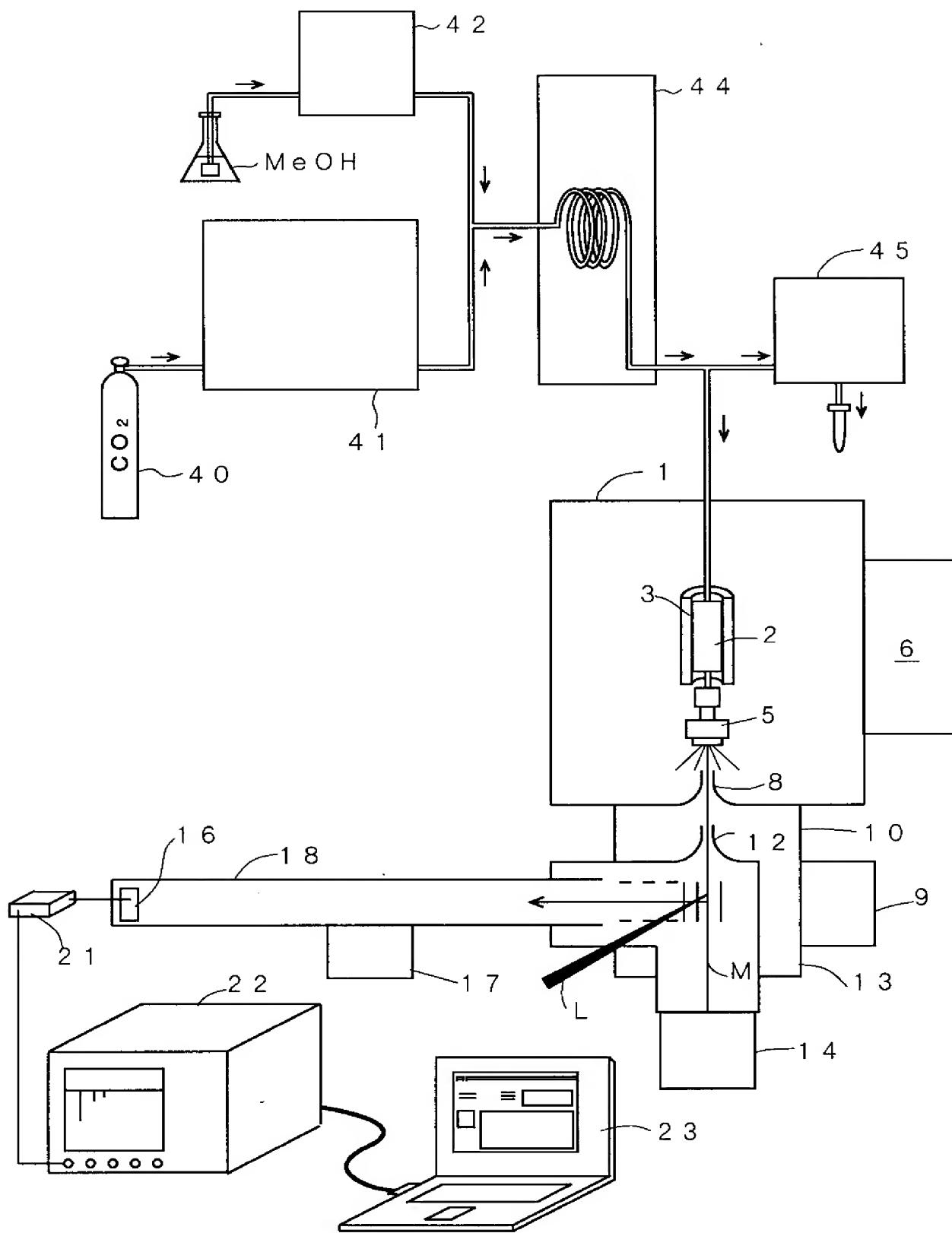
射室と、該レーザー照射室から得られたイオンを質量分析する 10^{-7} トル以上の圧力下にある質量分析器とを設けたことを特徴とする超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置。

[6] 前記超臨界流体ジェット発生装置には超音速ジェット流を発生するパルスバルブを配置し、前記ジェット発生装置とレーザー照射室との間に差動排気室を設け、前記ジェット発生装置と前記差動排気室の間及び前記差動排気室と前記レーザー照射室と間の前記超音速ジェット流の各通過部にはそれぞれスキマーを設けたことを特徴とする請求項 5 記載の超臨界流体ジェット法を用いる質量分析装置。

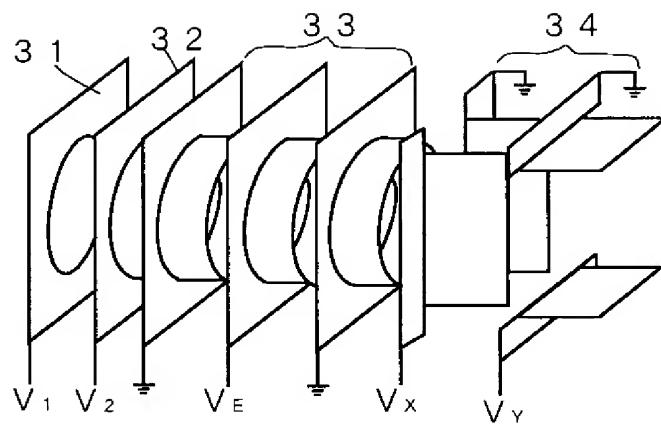
条約第19条（1）の規定に基づく説明書

1. サーチレポートで引用された文献の記載内容を考慮して、本発明が新規性と進歩性を備えたものにするために、請求の範囲5の質量分析器における真空度を明確にする補正をした。

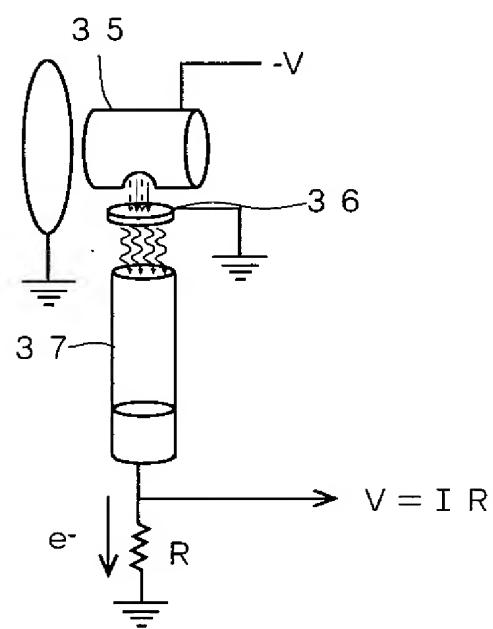
[図1]



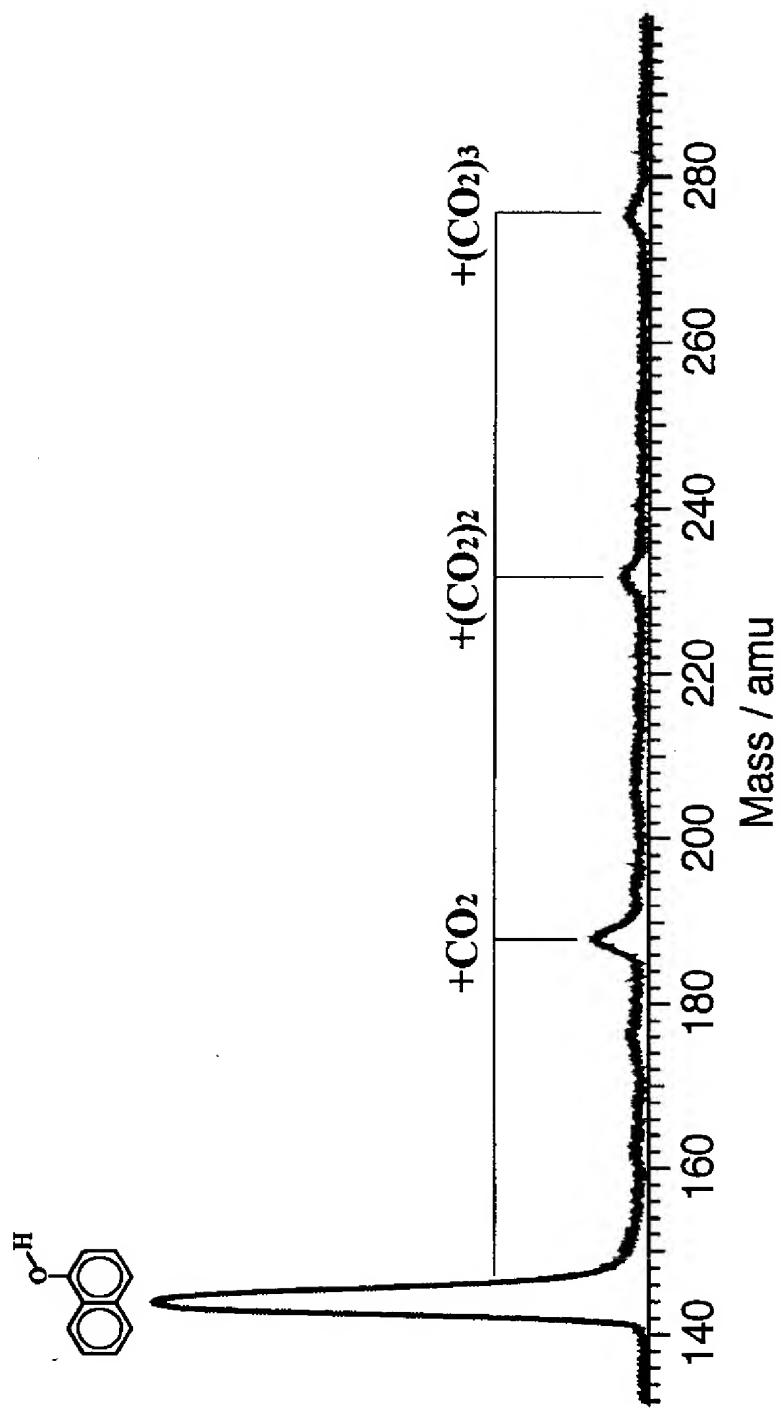
[図2]



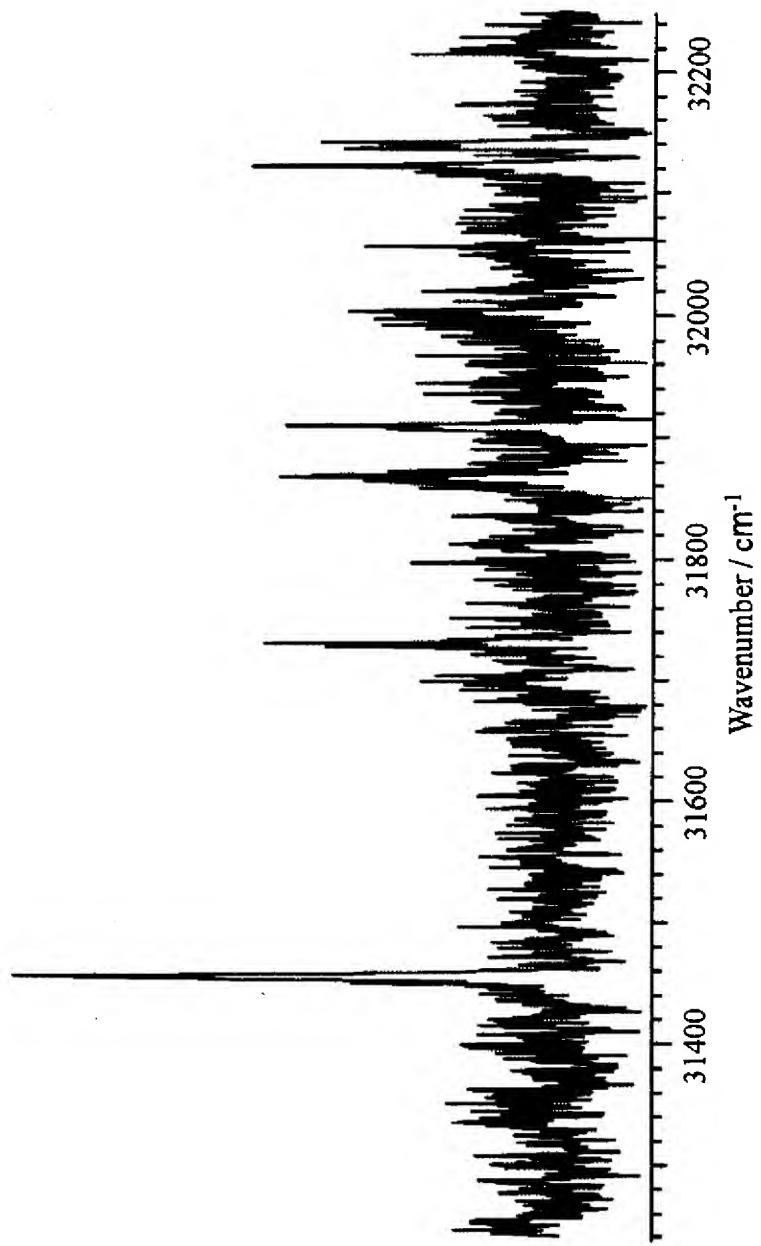
[図3]



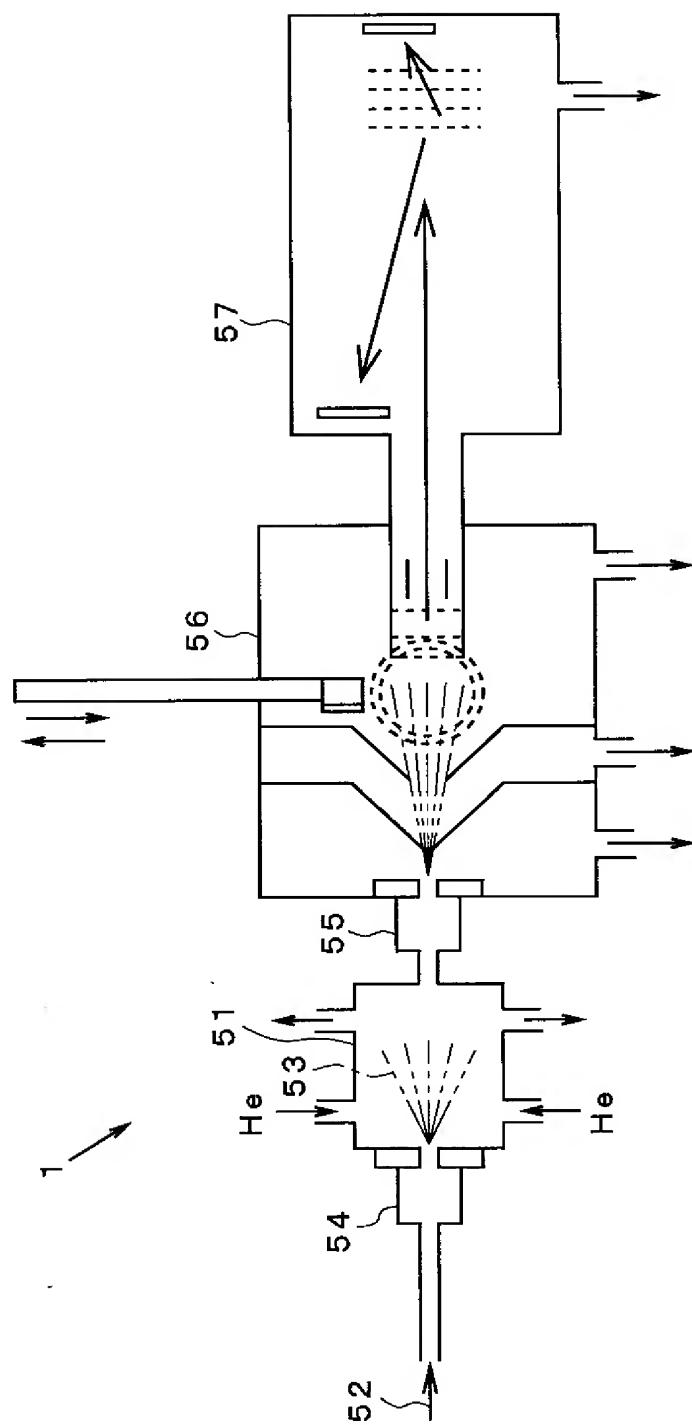
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N27/62, 27/64, H01J49/04, 49/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N27/62, 27/64, H01J49/04, 49/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATENT FILE (PATOLIS), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ho Ming Pang, et al., "Supercritical fluid jet expansions of polar aromatic carboxylic acids using simple derivatization with detection by resonant two-photon ionization", Spectrochimica Acta, 21 September, 1987 (21.09.87), Vol.43, Nos.4/5, pages 671 to 677	1, 2, 5
Y	JP 2003-329556 A (Communications Research Laboratory), 19 November, 2003 (19.11.03), Par. No. [0022]; Fig. 1 & US 2003/0168592 A1	3, 4, 6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
19 May, 2005 (19.05.05)

Date of mailing of the international search report
07 June, 2005 (07.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003157

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-333016 A (Shimadzu Corp.) , 17 December, 1993 (17.12.93) , Par. Nos. [0002] to [0003] (Family: none)	4

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.⁷ G01N27/62, 27/64, H01J49/04, 49/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.⁷ G01N27/62, 27/64, H01J49/04, 49/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

特許ファイル(PATOLIS), JSTPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Ho Ming Pang, et. al, "Supercritical fluid jet expansions of polar aromatic carboxylic acids using simple derivatization with detection by resonant two-photon ionization", Spectrochimica Acta, 1987.09.21, Vol. 43, Nos. 4/5, pp. 671-677,	1, 2, 5
Y	JP 2003-329556 A (独立行政法人通信総合研究所) 2003.11.19, 【0022】 , 図 1 & US 2003/0168592 A1	3, 4, 6
Y		3, 6

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 05. 2005

国際調査報告の発送日

07. 6. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

2W 3311

高場 正光

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP 5-333016 A (株式会社島津製作所) 1993.12.17, 【0002】-【0003】(ファミリーなし)	4